

〔一般論文〕

高尿酸血症患者を対象としたベンズブロマロンのジェネリック医薬品の
長期投与時における血清尿酸値および肝機能の評価Effects of Long-Term Administration with Generic Benzbromarone on Serum Uric Acid
Level and Liver Function in Hyperuricemia Patients寺岡 大輔^{*a}, 杉山 恵理^a, 長友 孝文^a, 宮尾 益尚^bDAISUKE TERAOKA^{*a}, ERI SUGIYAMA^a, TAKAFUMI NAGATOMO^a, MASUNAO MIYAO^b^a しなの薬局^b 猫山宮尾病院〔Received January 5, 2011
Accepted June 17, 2011〕

Summary : The present study evaluated the effects of long-term administration of generic benzbromarone (Benzmarone[®] tablet, Kyorin Rimedio Co., Ltd.) on the serum uric acid level and liver function over time in 13 male patients with hyperuricemia seen at this clinic. The average age of the patients was 59.8 ± 11.7 years. The present generic benzbromarone[®] (50 or 100 mg/day) was orally administered. The serum uric acid level and liver functions were examined in terms of changes in AST, ALT, ALP, LDH and γ -GTP activities. The average serum uric acid level of hyperuricemia patients before medication was 7.52 ± 1.35 mg/dL which significantly decreased ($P < 0.05$) within 100 days after administration and these decreased levels were maintained for 18 years. On the other hand, AST, ALT, and ALP activities did not change over 18 years, but slightly higher LDH and γ -GTP activities were observed in LDH and γ -GTP for a certain period after administration. Therefore, the present study concluded that the generic Benzmarone[®] used in the present study may possess almost the same decreasing effects on serum uric acid levels and liver function as the original product Urinorm[®] (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.)

Key words : generic, benzbromarone, hyperuricemia, uric acid, liver function

要旨 : 本研究は、ジェネリック医薬品の一つベンズマロン錠[®]（キョーリンリメディオ株式会社製）長期投与による血清尿酸値および肝機能の経年的変化について検討することを目的とした。被験者は、本院を受診した高尿酸血症患者を対象とした。本試験の総症例数は男性13例で、年齢は 59.8 ± 11.7 歳であった。なお、血清尿酸値および肝機能検査としてはAST、ALT、ALP、LDHや γ -GTP活性の変化について検討をおこなった。薬剤は、ジェネリック医薬品としてベンズマロン錠[®]（50あるいは100 mg/日）を経口投与した。高尿酸血症患者のベンズマロン錠[®]投与前の尿酸値は、 7.52 ± 1.35 mg/dLであった。薬剤投与後100日目から血清尿酸値の有意（ $p < 0.05$ ）な低下作用を示し、さらにこの低下作用は約18年間維持された。また、肝機能検査としてAST、ALT、ALP値はほとんどの患者において薬剤投与による影響は認められなかったが、LDHや γ -GTP値は投与後ある一定期間のみわずかな上昇が認められた。したがって、本研究は、高尿酸血症患者を対象としたベンズマロン錠[®]の長期投与時における血清尿酸値および肝機能の変化について評価をおこなった。その結果、ジェネリック医薬品であるベンズマロン錠[®]の血清尿酸値低下や肝機能に対する影響は、先発医薬品（ユリノーム[®]、鳥居薬品）と同程度であることが推論された。

キーワード : ジェネリック, ベンズブロマロン, 高尿酸血症, 尿酸, 肝機能

* 〒950-0982 新潟市中央区堀之内南3-1-21
TEL : 025-288-0488 FAX : 025-288-0513
E-mail : d-teraoka@shinano-pharmacy.com

1. 序論

ベンズプロマロンは、高尿酸治療薬として長年にわたり、広く臨床で使用されている薬剤の一つである。本薬物の薬理作用機序は、腎尿細管における尿酸の再吸収を抑制し尿酸の尿中排泄量を促進する結果、血中の尿酸値を低下させる¹⁾。

一方、ベンズプロマロンのジェネリック医薬品の一つであるベンズマロン錠[®]（キョーリンリメディオ株式会社製造）は1987年10月に厚生省（現厚生労働省）の承認をとり現在も臨床的に広く使用されている。ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同一の主薬を同一量含有し、同一経路から投与され、同一の用法・用量、同一の効能・効果を有する医薬品と定義されている。そのため、先発医薬品と有効性や安全性が同一であり、先発医薬品と同様に臨床的に患者に適応できるものとされている。さらに、先発医薬品の臨床データは十分に調査が実施され報告されてきたが、ジェネリック医薬品の先発医薬品との臨床上的同等性は生物学的同等性試験の結果で担保されている。そのため、臨床データはほとんど皆無と言っても良い。臨床データがないことへの不安を抱く医師、薬剤師もあり、したがって、現在ジェネリック医薬品であるベンズマロン錠[®]の臨床デー

タを調査することは重要であると考える。

そこで、本研究は、高尿酸血症患者を対象としたジェネリック医薬品の一つであるベンズマロン錠[®]の長期投与時による血清尿酸値および肝機能の調査および評価をおこなった。

2. 対象および方法

本院（猫山宮尾病院）に通院中の患者で、尿酸改善薬による治療が必要となった血清尿酸値が7.0 mg/dL以上の高尿酸血症を示す患者13例を対象とした（Table 1）。平均年齢は59.8 ± 11.7歳で、全症例男性であった。基礎疾患は、全員高尿酸血症患者であった。なお、3例においては脳梗塞、高血圧および緑内障を併発している患者であった。

投与薬剤は、ジェネリック医薬品としてベンズマロン錠[®]50あるいは100 mg/日を経口投与した。高尿酸血症の指標として血清尿酸値を、また肝機能検査としてAST、ALT、ALP、LDHやγ-GTP活性の測定を（株）アルプ（新潟市江南区）に依頼した。外注した血清尿酸値の測定はウリカーゼを用いるPOD法、また肝機能検査としてAST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、LDH（乳酸脱水酵素）

Table 1 症例一覧表

No	性別	年齢	投与前薬剤	合併症	投与量(mg/d)	投与期間	副作用	併用薬
1	男	59	なし	なし	50	3ヶ月	なし	なし
2	男	70	なし	なし	50	2年	なし	なし
3	男	76	アセチルサリチル酸	なし	50 → 100	13年9ヶ月	なし	アセチルサリチル酸、ニカルジピン、ペリンドプリル
4	男	56	なし	脳梗塞、高血圧	50 → 100	10年3ヶ月	なし	なし
5	男	71	なし	なし	50	18年2ヶ月	なし	なし
6	男	44	なし	なし	50	4年6ヶ月	なし	なし
7	男	63	なし	なし	50	18年9ヶ月	なし	なし
8	男	77	なし	高血圧	50 → 100	17年4ヶ月	なし	カンデサルタンシレキセチル、プラゾシン塩酸塩、ニフェジピン、ピナロック
9	男	65	なし	なし	50	4年1ヶ月	なし	なし
10	男	42	なし	なし	50	3年10ヶ月	なし	ピナロック
11	男	48	チモロールマレイン酸塩、イソプロピルウノプロストン	緑内障	50 → 100 → 50	12年11ヶ月	なし	チモロールマレイン酸塩、イソプロピルウノプロストン、ウラリット
12	男	52	なし	なし	50	13年6ヶ月	なし	ピナロック
13	男	44	なし	なし	50	9ヶ月	なし	なし

はUV法で、ALP（アルカリ性フォスファターゼ）および γ -GTP（ γ グルタミルトランスペプチダーゼ）は比色法であった。

なお、Table 1の症例一覧表に示すように、併用薬において、尿酸値や肝機能に影響を与える薬剤はなかった。

実験結果はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、ベンズマロン錠[®]服用後1年以内は服用後約100日、150日、220日の平均値として計算した。また、それ以後は1年毎（年度の前後半年間）にデータを集計した。ベンズマロン錠[®]投与による効果については、投与前と投与後の有意差の検定にStudent t-test および Willcoxon signed-ranks test 法を全ておこない、両者で有意になったものを有意とした。なお、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 結果

1) 高尿酸血症患者に対するベンズマロン錠[®]の長期投与時における血清尿酸値の評価

Fig. 1にベンズマロン錠[®]服用後の血清尿酸値の変化を示す。高尿酸血症患者のベンズマロン錠[®]投与前の血清尿酸値は、 7.52 ± 1.35 mg/dLであった。ベンズマロン錠[®]服用後100日目に血清尿酸値が低下し、18年後の尿酸値も維持されていた。

2) 高尿酸血症患者の年齢および投与量の影響

さらに、尿酸値や他の酵素活性へのベンズマロン

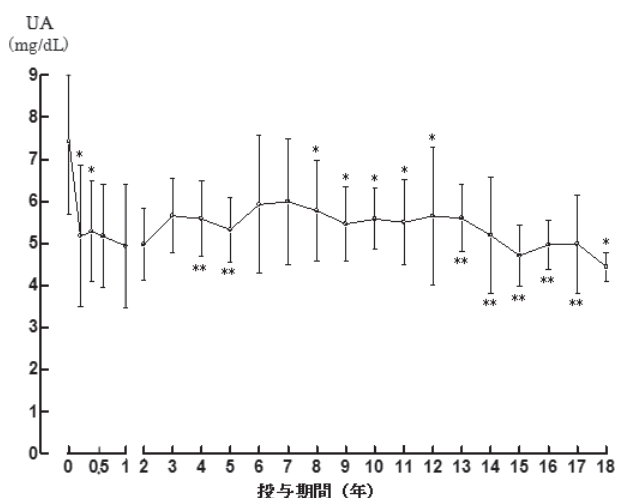


Fig. 1 ベンズマロン錠投与による血清尿酸値の経年変化 (*; $p < 0.05$ **; $p < 0.001$)

錠[®]の影響について、年齢（55歳未満と55歳以上）および投与量の差（50 mg と 100 mg）の変化についてデータを解析したが、ベンズマロン錠[®]投与後においていずれもデータ間の有意差は認められなかった（データは示していない）。

3) 高尿酸血症患者に対するベンズマロンの長期投与時における血清肝機能の評価

肝機能検査としてAST (Fig. 2), ALT (Fig. 3) およびALP値 (Fig. 4) は、ほとんどの患者において薬剤投与による影響は全く認められなかった。しかしながら、LDH値 (Fig. 5) と γ -GTP値 (Fig. 6) は、投与後約4 - 5年後 (LDH値) および投与後100日目と18年目 (γ -GTP値) において有意な上

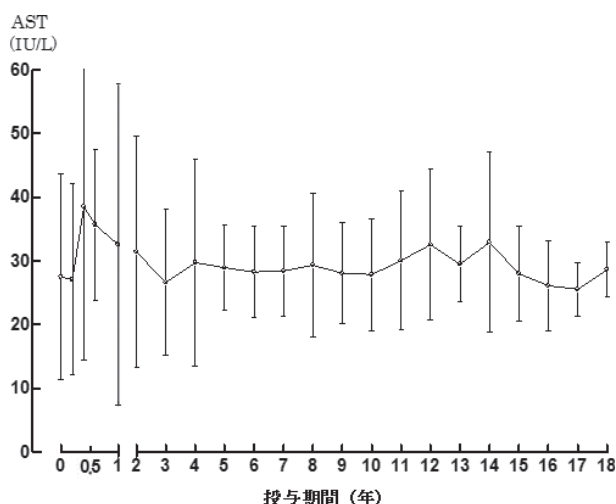


Fig. 2 ベンズマロン錠投与によるASTの経年変化

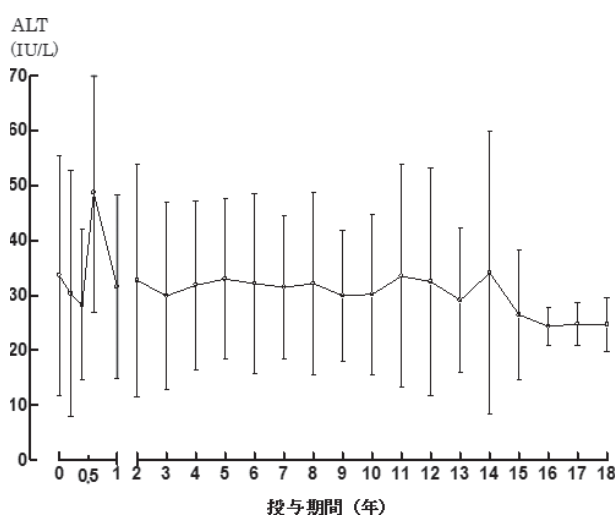


Fig. 3 ベンズマロン錠投与によるALTの経年変化

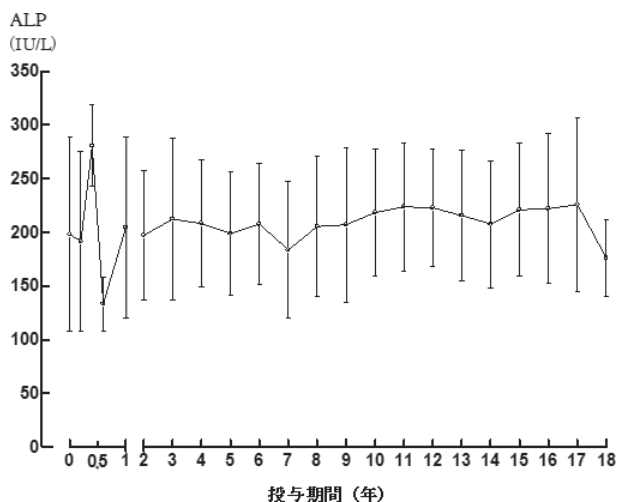


Fig. 4 ベンズプロマロン錠投与による ALP の経年変化

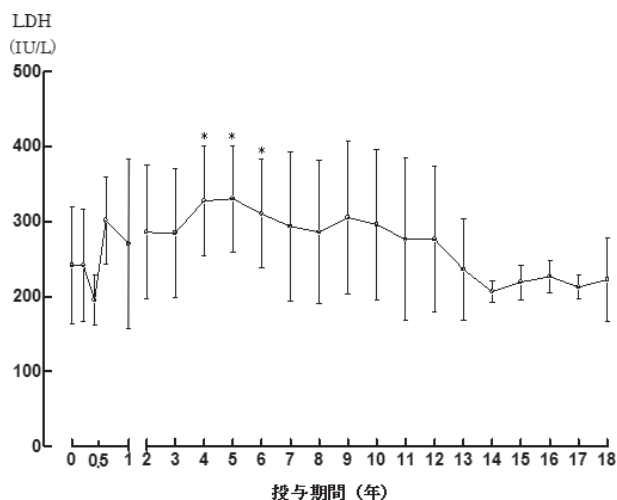


Fig. 5 ベンズプロマロン錠投与による LDH の経年変化 (* ; $p < 0.05$)

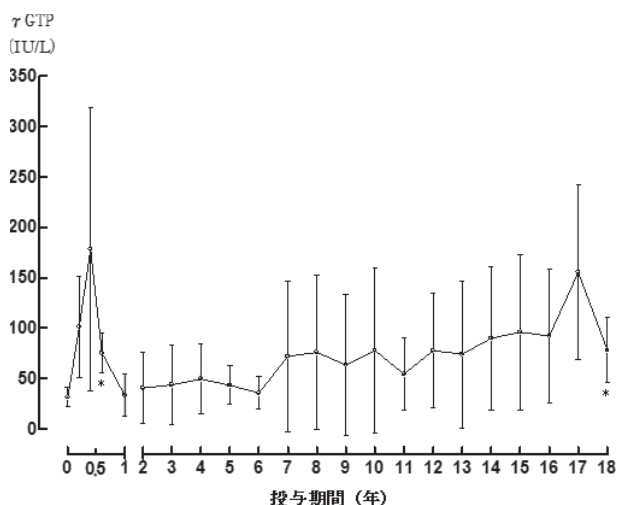


Fig. 6 ベンズプロマロン錠投与による γ -GTP 血清尿酸値の経年変化 (* ; $p < 0.05$)

昇が認められた。

4. 考察

最近、ジェネリック医薬品の有効性・安全性を検証することが重要となっているが、元来ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同一の用法・用量・効能・効果を有し、そして先発医薬品と代替可能な医薬品と位置づけることができると考えられてきた。また、バイオアベイラビリティには相違がないことから医薬品としての効果においても違いがないと判断できるが、市販後におけるジェネリック医薬品の有効性あるいは安全性の検証は重要である。

尿酸の生体内での生理的意義についてはこれまで多くの報告がなされてきており、尿酸が高尿酸血症という疾患を導き出す原因の一つであることは良く知られている事実である。Fang ら²⁾は、25—74 歳の 5,926 例について血清尿酸値と冠動脈疾患による死亡率を大規模に調査した結果、両者に正の関連性があることを報告した。また、御巫や西岡ら³⁾が指摘しているように、尿酸値を低下させ、しかも副作用の少ない薬剤が第一選択薬として使用されるべきであり、このような観点から広く臨床で使用されているベンズプロマロンは貴重な高尿酸血症の治療薬の一つであると言える。

本論文は、症例数が 13 と少なく、投与期間のばらつきも大きい。本来ならば、症例数を増やすようにすることも重要であると考えるが、患者数に限界があるため現時点におけるデータを整理して報告をすることも重要であると考えた。そして、本論文のデータは、高尿酸血症患者の薬剤投与前の尿酸値は 7.52 ± 1.35 mg/dL であったが、薬剤投与後 100 日目あたりで 5.57 mg/dL に低下し、その後 18 年間にわたってこの低下傾向は維持した。このデータはすでに報告されている先発医薬品（ユリノーム錠[®]，鳥居薬品）^{4, 5)}と比較するとおおよそ同様な結果を示した。したがって、両医薬品の有効成分はベンズプロマロンであるので、遠藤ら¹⁾が報告しているように本薬物の薬理作用機序は、先発医薬品と同様に腎臓近位尿細管管腔側に存在する尿酸トランスポーター（urate transporter 1: URAT1）を、ベンズプロマロンが阻害することにより尿酸の取り込みを

強く阻害するものと推論される。すなわち、血清尿酸値を正常値に低下させるものと考えられる。

次に、本論文は臨床検査所見としてベンズマロン錠®の肝機能に与える影響についても検討をおこなった。観察項目としてAST, ALT, ALP, LDHやγ-GTP活性について検討をおこなった。本論文で示すように、AST, ALTやALP値はほとんどの患者において薬剤投与による影響は認められなかったが、本論文ではLDH値とγ-GTPでは投与後ある一定期間のみ、わずかな上昇が認められた。ベンズマロン錠®の医薬品インタビューフォームにも副作用として肝障害が発生する場合があることが指摘されており、また西田ら(1985)⁶⁾による症例報告にもユリノーム錠®服用によるLDH値の高い患者を認めている。本論文で示したLDHとγ-GTP値が高かった理由は分からないが、採血時に溶血したのか、あるいはアルコールの影響等があるか否か、さらなる詳細な検討を要すると考える。

また、ベンズマロン錠®の添付文書において、薬物の長期投与による薬剤耐性に関する記載はない。したがって、本論文の結果は、ベンズマロン錠®で

長期(最長18年)に渡り尿酸値の低下が認められたため、薬物の作用は維持するものと推論される。

結論として、ジェネリック医薬品であるベンズマロン錠®は、尿酸値の低下、肝機能異常において先発医薬品と同程度の効果・作用を持つことが推論された。

引用文献

- 1) 遠藤仁, 宮崎博喜, 安西尚彦: 新規尿酸トランスポーターURAT1の同定と尿酸研究の現状. 蛋白質 核酸 酵素, 2003; 48: 18-25.
- 2) Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality. AMA, 2000; 283: 2404-10.
- 3) 御巫清允, 西岡久寿樹: 現在の痛風治療. リウマチ, 1975; 15: 177-84.
- 4) 赤岡家雄: 尿酸排泄剤ユリノームの長期投与に対する評価. 医薬の門, 1985; 25 (臨時増刊号): 5-11.
- 5) 西岡久寿樹, 御巫清允: 高尿酸血症の治療におけるベンズプロマロン 25 mg 錠の検討. 診療と新薬, 1982; 19: 959-64.
- 6) 西田秀太郎: 症例報告, 尿酸排泄剤ユリノームの長期投与に対する評価. 医薬の門, 1985; 25 (臨時増刊号): 12-5